

# INFORME DE EVALUACIÓN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	<b>FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA (OT)</b>
Nombre Comercial y presentación:	ACTIQ® (Ferrer Farma) 3 comprimidos para chupar con aplicador bucofaríngeo integrado. Dosis de 200, 400, 600, 800, 1200, ó 1600 mcg (25,03 € todas las presentaciones)
Condiciones de dispensación:	Con receta oficial de estupefacientes. Financiable por SNS.
Fecha evaluación:	mayo 2002
Fecha comercialización:	enero 2002

### INDICACIONES APROBADAS (1):

Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1):

Fentanilo es un agonista puro opiáceo. Actúa principalmente a través de la interacción con los receptores mu opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el SNC, y su principal efecto farmacológico es la analgesia, que está relacionada con el nivel de sustancia activa en sangre.

Otras acciones secundarias son el aumento del tono y disminución de las contracciones de la musculatura lisa gastrointestinal, responsables del estreñimiento que producen los opiáceos.

Produce además depresión respiratoria, dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respiratoria es menor en pacientes con dolor y en los que reciben terapia crónica con opiáceos, ya que desarrollan tolerancia a estos efectos.

### DATOS FARMACOCINÉTICOS(1,2):

Fentanilo es altamente lipofílico. Se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa bucal (25% de la dosis total), y más lentamente por la vía gastrointestinal convencional (75% restante); por esta vía sólo un tercio alcanza la circulación sistémica. El efecto analgésico comienza en 5-15 minutos, con una T<sub>máx</sub> a los 20-40 minutos de la toma de la unidad.

Está sujeto a metabolismo hepático e intestinal de primer paso, y sus metabolitos no contribuyen a los efectos terapéuticos. Se distribuye rápidamente en el cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo, con una posterior redistribución más lenta en los músculos y tejido adiposo. La unión a proteínas del plasma es del 80-85%. Se metaboliza en el hígado y mucosa intestinal por el isoenzima CYP3A4.

Los metabolitos se excretan principalmente por orina, y en menor proporción en heces. Menos de un 7% de la dosis se excreta inalterada en orina y un 1% en heces.

La vida media de eliminación es de unas 7 horas.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1-3):

Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opiáceos, y establecer una dosis "satisfactoria" de fentanilo OT, **es indispensable realizar un ajuste individual de la dosis, bajo riguroso control de los profesionales sanitarios**. Ello es debido a que en los ensayos clínicos se ha visto que **no hay correlación entre la dosis de opiáceo utilizado como tratamiento de mantenimiento y la dosis eficaz de fentanilo OT**.

Fentanilo OT está destinado a la **administración bucofaríngea**. Debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta. Debe **chuparse procurando tragar lo mínimo posible y no masticarse**, ya que la absorción por la mucosa es rápida en comparación con la sistémica por vía gastrointestinal.

En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral.

La unidad de fentanilo OT debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad, debe ser retirada inmediatamente y plantearse la reducción de dosis posteriores.

**a) Titulación o ajuste de dosis:**

Antes de la titulación, **se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado con la terapia con opiáceos, y que en general el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo/día.**

**La dosis inicial de fentanilo OT es de 200 mcg**, aumentando según sea necesario dentro del rango de concentraciones disponibles (200-1600 mcg). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta alcanzar la **dosis eficaz**: aquella que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables utilizando una sola unidad de dosificación por episodio de dolor irruptivo.

Durante la titulación, si el paciente no obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15 minutos siguientes al consumo completo de la unidad (30 minutos desde el comienzo de la primera administración), podrá consumir una segunda unidad de la misma concentración. No deben utilizarse más de dos unidades para tratar un solo episodio de dolor.

Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible.

**b) Mantenimiento:**

Una vez determinada la dosis eficaz, debe mantenerse dicha dosis, y **limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de fentanilo OT al día.**

**c) Reajuste de dosis:**

Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo/día durante un periodo de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis de opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. En el caso de aumentarse éste, puede ser preciso revisar la dosis de fentanilo OT para el dolor irruptivo.

**d) Suspensión del tratamiento:**

En pacientes que continúen el tratamiento crónico con opiáceos para el dolor persistente, fentanilo OT puede suspenderse inmediatamente.

En pacientes en los que se suspenda toda la terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de fentanilo OT al estudiar una disminución gradual de las dosis de opiáceos, para evitar efectos de abstinencia.

**EFICACIA CLÍNICA (ver tabla):**

Fentanilo OT se ha evaluado hasta la fecha en algunos ensayos clínicos realizados con pocos pacientes y de corta duración en los que los pacientes estaban tomando opiáceos orales (generalmente morfina) o bien fentanilo transdérmico como tratamiento de mantenimiento para controlar el dolor persistente (4-8).

Ensayos de titulación de dosis: (4-5)

Se han realizado dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, para establecer la dosis de fentanilo OT capaz de tratar eficazmente un único episodio de dolor irruptivo, con 62 y 65 pacientes. El 76% y 74% de los pacientes incluidos consiguieron alcanzar la dosis eficaz, con una dosis media en ambos estudios de aproximadamente 600 mcg de fentanilo OT.

No se encontró relación entre la dosis eficaz de fentanilo OT para cada paciente y la dosis diaria total de opiáceo de mantenimiento que estaba recibiendo en ninguno de estos ensayos, de lo **que se concluye que la dosis óptima de fentanilo OT no se puede predecir a partir de la cantidad total diaria de opiáceo utilizada para tratar el dolor estable.**

En ambos estudios, se realizaron además comparaciones abiertas entre la medicación habitualmente utilizada por los pacientes para tratar el dolor irruptivo y fentanilo OT, aunque ninguno de ellos estaba diseñado con este objetivo, por lo que las conclusiones extraídas tienen limitaciones.

Ensayo de eficacia comparativa frente a placebo: (6)

La eficacia analgésica medida en términos de diferencia en la intensidad del dolor (inmediatamente antes de tomar la medicación y a los 15,30,45 y 60 minutos tras la administración) y alivio de dolor, fué significativamente mayor para fentanilo OT que para placebo en todos los intervalos de medida, así como la evaluación global. Los pacientes requirieron más medicación de rescate adicional en el grupo placebo: 34% vs 15%; RR=2,27(IC 95% 1,51-3,26) p<0,0001.

### Ensayo de eficacia comparativa frente a morfina de liberación inmediata (7):

Es el único en que se compara fentanilo OT con morfina oral de liberación inmediata (MOLI) y presenta varias deficiencias metodológicas: por ejemplo, se excluyeron todos aquellos pacientes que no habían podido alcanzar una titulación de dosis eficaz de fentanilo OT en 2 semanas (sesgo de selección) por lo que únicamente se han evaluado los resultados en pacientes que responden a fentanilo OT y no en todos los que entran en el estudio. Además a los pacientes incluidos en este estudio se les permitía tomar MOLI para tratar otros dolores no identificados como “principal” sin que luego se evalúe el uso de esta morfina adicional. Tampoco se observa el teórico inicio de acción más rápido de fentanilo OT, ya que las diferencias con MOLI fueron similares en todos los tramos de tiempo medido.

Por último, aunque los resultados obtenidos favorecen significativamente a fentanilo OT, son de dudosa relevancia clínica, ya que las diferencias no llegan a la magnitud de una unidad en la escala subjetiva de valoración que emplean los pacientes en el estudio, por lo que serían indetectables en la práctica.

Por tanto, no hay evidencia suficiente para afirmar que fentanilo OT sea superior a MOLI, ni que pueda ser una alternativa en los pacientes en que MOLI no controla adecuadamente el dolor.

### **SEGURIDAD:**

#### ▪ **RAM**

Se ha publicado un único estudio de seguridad a largo plazo, de escasa calidad por tratarse de un diseño abierto y no aleatorizado (8).

La evaluación de los datos de los pacientes incluidos en todos los ensayos realizados con fentanilo OT permite concluir que sus efectos adversos son los típicos de los opiáceos, y los más comunes son: somnolencia, mareos, náuseas, estreñimiento, astenia, confusión (1,3). A menudo estos efectos cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado de fentanilo OT o con el ajuste de dosis (1).

Se debe hacer especial seguimiento de los síntomas de depresión respiratoria, por tratarse de un posible efecto adverso grave relacionado con los opiáceos (1).

#### ▪ **Contraindicaciones (1)**

- pacientes en tratamiento con IMAO o que los hayan recibido en las dos semanas anteriores.
- depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave.

#### ▪ **Precauciones (1)**

**Es importante que el tratamiento con opiáceos de acción prolongada utilizado para tratar el dolor persistente esté estabilizado antes de iniciar la terapia con fentanilo OT.**

Debe administrarse sólo con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos neurológicos de la retención de CO<sub>2</sub>.

No debe utilizarse fentanilo OT en pacientes que nunca hayan recibido opiáceos, debido a que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria.

También se aconseja precaución en pacientes con bradiarritmias, hipovolemia, hipotensión, y en insuficiencia hepática o renal.

Se debe advertir a los pacientes diabéticos de que la presentación comercial disponible contiene dextranos (el contenido total de glucosa por unidad de dosis es de 1,89 g).

**La cantidad de fármaco contenida en una unidad de dosis puede resultar mortal para un niño**, por lo que es importante extremar la atención para mantener todas las unidades fuera del alcance y la vista de los niños, **antes y después de su empleo.**

Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria peligrosa si sienten somnolencia o mareos mientras toman fentanilo OT.

#### ▪ **Interacción con alimentos y medicamentos (1)**

Los inhibidores de CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos, ketoconazol, ciertos inhibidores de la proteasa (ritonavir) o el zumo de pomelo, pueden aumentar la biodisponibilidad del fentanilo OT y disminuir su aclaramiento, aumentando sus efectos.

Igualmente, puede haber efectos aditivos con el uso concomitante de otros depresores del SNC: otros opiáceos, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes, alcohol...

Pueden precipitarse síntomas de retirada con la administración de antagonistas opiáceos tipo naloxona, o mezclas de analgésicos agonistas/antagonistas (pentazocina, buprenorfina).

▪ **Utilización en grupos especiales (1)**

No está establecida su seguridad ni posología en niños ni adolescentes.

Aunque no se han hecho estudios específicos con fentanilo OT en ancianos, en los ensayos clínicos se ha observado que los pacientes incluidos mayores de 65 años necesitan dosis más bajas de fentanilo OT, ya que la eliminación del fentanilo es más lenta y la vida media de eliminación es mayor.

No debe usarse en el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, ya que ha demostrado toxicidad en estudios con animales, y hay riesgo de depresión respiratoria neonatal.

Debido a que fentanilo pasa a la leche materna, tampoco se debe mantener la lactancia si se utiliza fentanilo OT, ni reanudarla hasta por lo menos 24 horas después de la última administración.

**COSTE TRATAMIENTO:**

Se ha calculado el coste por día de tratamiento asumiendo 3 episodios de dolor irruptivo:

Fentanilo OT para todas las dosis: **25.03 euros (4.165pts)**

Morfina oral de liberación rápida para una dosis de 30mg por episodio: **1,65 euros (275pts)**

**CONCLUSIÓN**

Fentanilo OT está indicado sólo para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer que están recibiendo tratamiento con opiáceos para el dolor estable.

El hecho de que las terapias que se utilizan hasta el momento para tratar este tipo de dolor no hayan sido objeto de ensayos clínicos controlados dificulta su evaluación comparativa. El único estudio en que se ha comparado fentanilo OT con MOLI presenta deficiencias metodológicas que limitan la posibilidad de pronunciarse sobre sus supuestas ventajas (pe: únicamente se han evaluado los resultados en pacientes que responden a fentanilo OT). Por otra parte, aunque los resultados favorezcan de forma estadísticamente significativa a fentanilo OT, éstos son de dudosa relevancia clínica. Queda también por demostrar que el efecto analgésico sea más rápido con fentanilo OT que con MOLI.

Además el tratamiento con fentanilo OT puede presentar algunos inconvenientes añadidos en el manejo del dolor irruptivo: el hecho de que no exista correlación entre la dosis de mantenimiento empleada con opiáceos y la dosis eficaz de fentanilo OT (cosa que sí ocurre con MOLI) obliga a realizar siempre una titulación de dosis. Dicha titulación debe empezar siempre por la dosis de 200 mcg, que va a ser insuficiente en la mayoría de los pacientes, lo que supone un retraso en el control del dolor irruptivo (en el ensayo comparativo, sólo el 10% de pacientes conseguía una dosis eficaz con 200 mcg); además, en dicho ensayo se observa una gran dispersión en el rango de dosis efectivas de fentanilo OT, mientras que con MOLI la mayoría de pacientes (73%) alcanza un control eficaz del dolor con dosis de 15-30 mg.

Por otro lado, sería de utilidad saber si la calidad de vida de los pacientes mejora con el uso de fentanilo OT, y si esta supuesta mejora compensa la diferencia de coste del tratamiento respecto a MOLI.

Por tanto, no hay evidencia suficiente para afirmar que fentanilo OT sea superior a MOLI, ni que pueda ser una alternativa en los pacientes en que MOLI no controla adecuadamente el dolor irruptivo. Será necesario disponer de ensayos clínicos correctamente diseñados en los que se compare fentanilo OT frente a las terapias de rescate habitualmente empleadas, para poder pronunciarse sobre su lugar en la terapéutica.

**CALIFICACIÓN: EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE**

**BIBLIOGRAFÍA:**

1.- Ficha técnica ACTIQ (Laboratorio Ferrer farma).

2.-Fentanyl (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. Drugdex® Information System. Vol 112. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado; 2002.

- 3.- Anónimo. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate for the management of breakthrough pain. Midland Therapeutic Review and Advisory Committee (MTRAC). July 2001. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/>
- 4.- Christie JM, Simmonds M, Palt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E et al. Dose- Titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16:3238-45.
- 5.- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999;79:303-12.
- 6.- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl cancer Inst* 1998;90:611-6.
- 7.- Coluzzi P H, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosa fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-30.
- 8.- Payne R Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:575-83.



## EFICACIA CLÍNICA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<b>ENSAYOS DE TITULACIÓN DE DOSIS</b>				
<p><b>Christie JM et al.</b> J Clin Oncol 1998;16:3238-45</p> <p>Ref (4)</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 4 puntos.</p>	<p>Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado</p> <p><u>Objetivo:</u> <b>titulación de dosis de fentanilo oral transmucosa (FOT) 200-1600 mcg.</b></p> <p>Objetivo secundario: comparar de manera abierta la eficacia de FOT frente a la medicación habitualmente utilizada por los pacientes para tratar el dolor irruptivo.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Adultos con cáncer y dolor persistente clasificado como moderado, en tratamiento con fentanilo transdérmico (FT) (50-300 mcg/h) y con 4 o menos episodios de dolor irruptivo al día (media= 3), que son tratados con opiáceos orales.</p>	<p>62 pacientes Tiene 2 fases: - <b>1ª fase:</b> 2 días. Registro de los episodios de dolor irruptivo y de su resolución con la medicación habitual. - <b>2ª fase:</b> Titulación de dosis de FOT. <b>29</b> pacientes fueron aleatorizados a recibir 200 ó 400 mcg de FOT inicialmente (<b>33</b> pacientes con dosis &lt; 100mcg/h de FT fueron asignados <b>sin aleatorización</b> al grupo de 200mcg). Las dosis fueron aumentadas siguiendo el protocolo de titulación según necesidades, hasta alcanzar la "dosis efectiva". La fase de titulación se prolongó hasta que el paciente consiguió dos días consecutivos de tratamiento satisfactorio con FOT.</p> <p><u>dosis efectiva:</u> concentración de FOT necesaria para tratar el episodio de dolor irruptivo con una sola unidad de dosificación.</p> <p>Para cada episodio de dolor irruptivo se midieron: - Intensidad de dolor (ID) previo a la administración del analgésico de rescate, y a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 10. - Alivio del dolor tras la administración de la medicación (la habitual o FOT, según la fase) a los 15, 30 y 60 min. (AD). Escala de 0 a 4. - Evaluación global de resultados con la medicación de rescate al final del día (EG). Escala de 0 a 4. Se calculó la diferencia en la ID (DID) entre el minuto 0 y los diferentes periodos de medida.</p>	<p>Se analizaron: -el éxito del proceso de titulación - la posible existencia de relación dosis-respuesta de FOT - la comparación de resultados de 2 días de tratamiento en la primera fase (tto habitual) y en la segunda (FOT a dosis efectiva).</p> <p>51 completaron el estudio. <u>Eficacia:</u> 47 alcanzaron la dosis efectiva (76%) 4 (6%) no consiguieron control adecuado de su dolor, ni con la dosis de 1600 mcg. 11 abandonaron (18%). 6 de ellos por efectos adversos (10% del total).</p> <p><b>No se encuentra relación entre la dosis de fentanilo transdérmico utilizado como tratamiento de base y la dosis efectiva de FOT para el dolor irruptivo.</b> Es necesaria la titulación individual de cada paciente.</p> <p>Al comparar la medicación habitual con FOT, se obtienen diferencias significativas (p&lt;0.0002) en la ID y AD a los 15, 30 y 60 min. La DID del minuto 0 al 15 es 2,5 veces mayor para FOT (2,35 vs 0,91; p=0,0001), consistente con un más rápido comienzo de acción. También se observan diferencias significativas en el AD a los 15 minutos y en la EG a favor de FOT. <u>Efectos adversos:</u> Somnolencia: 11%;Nauseas:10%; Mareos: 5%</p>	<p>El estudio no está diseñado para comparar el FOT con la medicación de rescate habitual. Las conclusiones que se extraen son indirectas, y proceden de una comparación en fase abierta.</p> <p>Puede haber sesgo de selección de pacientes mal controlados con los opiáceos orales.</p>
<p><b>Portenoy RK et al</b> Pain 1999;79:303-12.</p> <p>Ref (5)</p> <p>Puntuación Jadad: 4 puntos</p>	<p>Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado</p> <p><u>Objetivo:</u> <b>titulación de dosis de FOT 200-1600 mcg.</b></p> <p>Objetivo secundario: comparar de manera abierta la eficacia de FOT frente a la medicación habitualmente utilizada por los pacientes para tratar el dolor irruptivo.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Adultos con cáncer y dolor persistente moderado, en tratamiento con opiáceos orales (equivalente a 60-1000 mg/d de morfina oral) y con al menos un episodio/día de dolor irruptivo, que es al menos parcialmente aliviado con opiáceos orales de rescate.</p>	<p>65 pacientes.Tiene 2 fases: - <b>1ª fase:</b> 2 días. Registro de los episodios de dolor irruptivo y su resolución con la medicación habitual. - <b>2ª fase:</b> Titulación de dosis de FOT. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 200 ó 400 mcg de FOT. Las dosis fueron aumentadas siguiendo el protocolo de titulación según necesidades, hasta alcanzar la "dosis efectiva". La fase se prolongó hasta que el paciente consiguió dos días consecutivos de tratamiento satisfactorio con FOT (o bien hasta alcanzar la dosis máx de FOT sin controlar el dolor o hasta un máx de 20 días; estos pacientes fueron eliminados del estudio).</p> <p><u>dosis efectiva:</u> concentración de FOT necesaria para tratar el episodio de dolor irruptivo con una sola unidad de dosificación.</p> <p>Para cada episodio de dolor irruptivo se midieron: - ID previo a la administración del analgésico de rescate, y a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 10. - AD tras la medicación (la habitual o FOT, según la fase) a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 4. - EG de resultados con la medicación de rescate al final del día. Escala de 0 a 4. Se calculó la DID entre el min 0 y los 15 30 y 60 min.</p>	<p>48 pacientes completaron el estudio (74%) 8 abandonaron por efectos adversos (12%) 4 " por otras razones (6%) 5 no consiguieron tto eficaz ni a dosis máx.(8%)</p> <p>- Se observa relación dosis-respuesta con FOT a 200 y 400 mcg. - A diferencia de lo que ocurre con la medicación habitual de rescate, no se observa relación entre la dosis efectiva de FOT y la del opiáceo utilizado como tto de base. - Se comparó el AD obtenido a lo largo del tiempo con la medicación habitual de rescate y con FOT en los 48 pacientes que completaron el estudio, observándose mayor rapidez en el comienzo de la analgesia con FOT, y mayor AD: DID los 15 min – 56% en FOT 32% en tto habitual (p&lt;0.0001)</p> <p>AD a los 15 minutos- 65% del AD total con FOT 46% " " " con tto habit. (p&lt;0.0001)</p> <p>Efectos adversos: Somnolencia (15%);Mareos(6%);Nauseas(5%).</p>	<p>El estudio no está diseñado para comparar el FOT con la medicación de rescate habitual. Las conclusiones que se extraen son indirectas, y proceden de una comparación en fase abierta.</p> <p>Puede haber sesgo de selección de pacientes mal controlados con los opiáceos orales.</p> <p>En el estudio se permitía utilizar la medicación de rescate habitual durante la fase de titulación de FOT para tratar otros dolores, lo que puede haber alterado los resultados a favor de FOT.</p>

ENSAYO COMPARATIVO CON PLACEBO				
<p><b>Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E.</b> J Natl Cancer Inst 1998;90:611-6.</p> <p>Ref (6) Puntuación Jadad: 4 puntos</p>	<p>Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo, cruzado</p> <p><u>Objetivo:</u> valorar eficacia de FOT frente a placebo en el control del dolor irruptivo por cáncer .</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Adultos con cáncer y dolor relativamente estable, que requieran tratamiento con opiáceos orales de al menos 60 mg/d de morfina oral o 50mcg/h de FT y con al menos un episodio/día de dolor irruptivo, para el que tomaran opioides adicionales.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Enfermedad psiquiátrica o abuso por drogas Enfermedad hepática, renal o cognitiva</p>	<p>130 pacientes. Tiene 2 fases:</p> <p><b>1ª fase:</b> Fase abierta de titulación de dosis de FOT. Todos comienzan a recibir dosis mínima de 200mcg de FOT. Las dosis fueron aumentadas según necesidades hasta alcanzar la "dosis efectiva" (máximo de 1600mcg) durante un periodo de 2 semanas. Si a los 30 min de FOT no percibían un adecuado alivio del dolor se les permitía tomar su medicación habitual de rescate.</p> <p><u>Dosis efectiva:</u> dosis de FOT necesaria para tratar la mayoría de los episodios de dolor irruptivo con una sola unidad de dosificación (200, 400, 600, 800 y 1600mcg). Para cada episodio de dolor irruptivo se midieron según escalas validadas y según diario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ID previo a la administración del analgésico de rescate, y a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 10.</li> <li>- AD tras la medicación a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 4.</li> <li>- EG de resultados con la medicación de rescate al final del día. Escala de 0 a 4.</li> <li>- También se mide si el paciente necesita medicación de rescate.</li> </ul> <p><b>2ª fase:</b> Todos los que han alcanzado un adecuado alivio con FOT se aleatorizan para la fase doble ciega. El diseño es cruzado, donde cada paciente recibe 10 unidades numeradas secuencialmente, de las cuales 7 contienen FOT a la dosis efectiva de la fase de titulación y 3 de placebo. El orden de placebo y FOT es aleatorizado para cada paciente. Deben pasar 2 horas entre episodios tratados con las unidades. Todas las dosis se tomaron en un periodo de 14 días.</p>	<p>1ª fase: 93 pacientes completaron la fase de titulación (72%). 37 no finalizaron: 15 por elección del paciente (4 disminución o desaparición espontánea de dolor irruptivo, 4 prefirieron su medicación habitual, 4 no conseguían rellenar el diario adecuadamente, 1 pérdida de seguimiento, 2 sin especificar) 12 por evolución del cáncer que les impedía tomar la medicación 10 por efectos adversos específicos (6 náuseas/vómitos, 2 cambios estado mental, 2 disnea)</p> <p>2ª fase: de 93 que alcanzaron un adecuado alivio del dolor con FOT y pasaron a fase doble ciego, 92 quisieron participar. 3 de 92 sólo tomaron 1 unidad antes de abandonar. <b>Quedan 89 para el análisis por intención de tratar y 72 completaron las 10 unidades.</b></p> <p>El outcome primario es la suma de las DID (diferencias de la ID ) y el total de AD calculados después de la exclusión de todas las violaciones de protocolo (74 episodios -6 pacientes), por lo tanto quedan 86 pacientes (730 episodios de dolor) para análisis de eficacia. Se encontraron diferencias significativas para todos los tiempos entre los tratados con FOT y placebo. La EG fue 1,98 para FOT y 1,19 para placebo (significativo). Los pacientes necesitaron más medicación de rescate en grupo placebo que FOT (34% versus 15% RR=2,27 IC 95%=1,51-3,26)</p> <p>Los efectos adversos de 130 pacientes relacionados con opioides descritos como posiblemente relacionados con FOT: mareo (17%), náusea (14%), somnolencia (8%), estreñimiento (5%), astenia (5%), confusión (4%), vómitos (3%) y prurito (3%)</p>	<p>Puede haber sesgo de selección de pacientes (solo los respondedores a FOT)</p> <p>Llama atención sólo 34% de pacientes de placebo que necesitaron medicación de rescate</p>
ENSAYO COMPARATIVO CON MORFINA DE LIBERACIÓN INMEDIATA				
<p><b>Coluzzi PH et al</b> Pain 2001;91:123-130.</p> <p>Ref (7) Puntuación Jadad: 4 puntos</p>	<p>Multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento aleatorizado múltiple cruzado</p> <p><u>Objetivo:</u> comparar la eficacia de FOT frente a morfina de liberación inmediata para tratar el dolor irruptivo en pacientes con cáncer que reciben un régimen con opioides estable para el dolor persistente.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Adultos con dolor asociado a cáncer y que presentan regularmente al menos 1 pero no más de 4 episodios de dolor irruptivo al día en tratamiento con opiáceos orales (equivalente a 60-1000 mg/d de</p>	<p>134 pacientes. Tiene 2 fases:</p> <p>- 1ª fase: Estudio abierto para titulación de dosis de FOT. Las dosis fueron aumentadas según protocolo hasta alcanzar la "dosis efectiva" de FOT (200,400, 600, 800, 1200 ó 1600mcg) necesaria para tratar el episodio de dolor irruptivo con una sola unidad de dosificación con aceptables efectos secundarios. Si el paciente era incapaz de alcanzar una dosis efectiva con la dosis máxima tolerada o si la titulación se prolongaba más de 2 semanas, el paciente era excluido del estudio</p> <p>- 2ª fase: Una vez se encontraba una dosis efectiva los pacientes entran en fase cruzada y doble ciego. Cada paciente recibía 10 set numerados con una unidad transmucosa y un nº de cápsulas. 5 de los set contenían la dosis efectiva de FOT con cápsulas de placebo y 5 set eran placebo transmucosa con las cápsulas suficientes de morfina para una dosis efectiva. No podían tomar otra medicación de rescate hasta 1</p>	<p>134 pacientes</p> <p><b>1ª fase de titulación de dosis: 93 pacientes (69%) consiguieron una titulación de dosis efectiva para el tratamiento del dolor irruptivo principal.</b></p> <p>Causas de abandono: La principal , incapacidad o falta de deseo para completar los requerimientos del estudio en 17pacientes (13%) y en 14 (10%) por efectos adversos. La titulación de la dosis efectiva se alcanzó en una media de 5 días (rango 1-22 ¿?), 73 de 89 (82%) alcanzaron la dosis efectiva en 9 días</p> <p><b>2ª fase randomizada, doble ciego:</b> de los 93, 89 tomaron al menos un set del estudio, esta muestra fue incluida en ITT. 75 pacientes fueron tratados al menos un episodio con FOT y morfina, esta muestra se incluyó en análisis de eficacia</p> <p>La dosis media utilizada en el estudio de morfina oral fue</p>	<p>Puede haber sesgo de selección de pacientes (solo los respondedores a FOT)</p> <p>En el estudio se permitía utilizar morfina para los dolores irruptivos no principales, lo que puede haber alterado los resultados.</p> <p>No especifica dosis de morfina frente a FOT requeridas por pacientes</p> <p>No aparecen valores para poder comprobar los resultados</p> <p>El tiempo transcurrido entre la selección de pacientes para la titulación de FOT y el comienzo</p>



	<p>morfina oral) o 50-300 mcg/h de FT. Si presentan más de un tipo de dolor irruptivo, o éste se presenta en más de una localización, deben elegir sólo uno de ellos y clasificarlo como "principal"</p> <p>Estar utilizando de forma satisfactoria morfina oral (15,30, 45, ó 60mg) para el dolor irruptivo "principal" durante al menos 3 días</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u>  Dolor incontrolado o en escalada rápida  Hipersensibilidad, alergia o contraindicación a algún componente del estudio  Historial reciente de abuso de sustancias  Enfermedad cardiopulmonar, neurológica o psiquiátrica  Estronio89 en 60 días previos  Cualquier terapia anterior al estudio que pudiera alterar el dolor o respuesta a medicación  Moderada o severa mucositis</p>	<p>hora después, y les permitían tratar nuevos episodios con los set con una separación de 2 horas. Los pacientes permanecían en esta fase hasta finalizar los 10 set o hasta 14 días.</p> <p>Para cada episodio de dolor irruptivo y paciente se midieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ID previo a la administración del analgésico de rescate, y a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 10.</li> <li>- AD tras la medicación a los 15, 30 y 60 min. Escala de 0 a 4.</li> <li>- EG de resultados. Escala de 0 a 4.</li> </ul> <p>Se calculó la DID entre el minuto 0 y los 15 30 y 60 min.</p> <p>Además se recogió si habían tomado medicación adicional. Pacientes que al menos habían tratado un episodio con medicación de estudio se consideró población por intención de tratar.</p> <p>Se consideró la medida de eficacia primaria el DID en el minuto 15, se midió la proporción de episodios tratados que tuvieron un cambio en ID &gt; 33% para cada medicación a estudio.</p>	<p>de 31,0±13,5mg y la dosis media de FOT fue de 811±452mcg. No se observa relación entre las dosis de morfina y las de FOT. Tampoco se observa relación entre la dosis efectiva de FOT y la del opiáceo utilizado como tratamiento de base.</p> <p>Para la muestra de eficacia (n=75) no se encontraron diferencias en la media del dolor de base previo a la utilización de medicación. Durante la fase de tratamiento los valores medio de ID en cada tiempo fue menor para FOT que para morfina (valores de p en cada tiempo de medida ≤ 0.033). La media de DID en todos los puntos también favorecía significativamente a FOT (p&lt;0.008). Además valores de AD fueron significativamente mayores para FOT en cada punto (p≤0.009).</p> <p>Para la muestra de ITT los valores de ID y AD fueron consistentes con los de la muestra de eficacia. ID en FOT significativamente menor (p&lt;0.019) y valores de AD significativamente mayores en todos los puntos (p≤0.011). FOT produce un cambio &gt;33% en el DID a los 15 min para el 42,3% de los episodios tratados, morfina en el 31,8% (p&lt;0.001) EG fue significativamente mayor para FOT que para morfina en muestra de eficacia (2,5 vs 2,1 p&lt;0.001) y en muestra ITT (2,3 vs 2,0 p&lt;0.001). El porcentaje de episodios de dolor irruptivo que requirió medicación adicional fue similar en FOT y morfina (2% vs 1% p=0.5385 en muestra de eficacia).</p> <p><b>Efectos secundarios:</b> La mayoría de efectos adversos notificados se consideraron que no estaban relacionados o poco probable con la medicación a estudio. Los más frecuentes: somnolencia (20/134 ,15%), náusea (18/134, 13%), estreñimiento (14/134, 10%), mareo (19/134, 7%). Intensidad de leve a moderada. Es difícil atribuir el efecto adverso a FOT o morfina, 18 se retiraron por efectos adversos (13%), 6 se consideraron relacionados con medicación (5 por náuseas, vómitos, sedación y mareo), 1 por hospitalización por dolor intratable, alucinaciones y confusión debido probablemente a una intolerancia previa a FT.</p>	<p>de la fase ciega, pudo dar lugar a que las dosis de MOLI empleadas en esta fase ciega fueran menores de las óptimas para controlar el dolor.</p> <p>Las diferencias en los resultados no alcanzan a ser de una unidad en la escala de valoración: significado clínico dudoso.</p> <p>Además no se observa el teórico inicio de acción más rápido de fentanilo OT, ya que las diferencias con MOLI fueron similares en todos los tramos de tiempo medido.</p> <p>Las dosis eficaces de FOT se reparten en un rango muy disperso. Por el contrario, el 27%y 46% de pacientes consiguen el control con dosis de MOLI de 15 y 30 mg respectivamente. Parece más sencillo calcular de antemano cuál será la dosis eficaz con MOLI (se puede hacer a partir de la dosis diaria de opiáceos de mantenimiento, mientras que con FOT no).</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ENSAYO DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO				
<p><b>Payne R et al</b> J Pain Symptom Manage 2001;22:575-83.</p> <p>Ref (8)</p> <p>Puntuación Jadad: 1 punto</p>	<p>Estudio abierto, multicéntrico,</p> <p><b>Objetivo: evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de FOT</b> en pacientes adultos con cáncer que están recibiendo tto analgésico de base con opiáceos.</p> <p>Los pacientes del estudio habían participado previamente en un estudio de titulación de dosis de FOT a dosis de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 mcg .</p> <p>Criterio de inclusión: haber completado con éxito un estudio de titulación de dosis con FOT el mes anterior, tener expectativas de poder cumplir con los requerimientos del estudio durante los cuatro meses siguientes.</p>	<p>De los 167 pacientes que habían participado en estudios a corto plazo (incluyendo los 62 y 65 de los estudios anteriores), <b>155 participaron en éste.</b></p> <p>Los pacientes continuaron durante el estudio con su medicación analgésica de base para el control del dolor persistente ( morfina retardada 57%; fentanilo transdérmico 35%, metadona 3%...). También <b>podían tomar su medicación de rescate habitual si no conseguían alivio eficaz con dos dosis de FOT en un episodio o si tenían más de 4 episodios de dolor irruptivo/día.</b></p> <p><b>La dosis inicial de FOT fue la “dosis efectiva” para cada paciente</b>, alcanzada en los estudios previos de titulación. (igual definición de dosis efectiva).</p> <p>Duración <b>4 meses.</b></p> <p>Cada paciente rellenaba un <u>Cuestionario diario</u> que registraba:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nº de episodios de dolor irruptivo/día</li> <li>- nº de episodios satisfactoriamente tratados</li> <li>- nº de episodios no “ “</li> <li>- nº de unidades de FOT tomadas</li> <li>- nº de episodios de dolor tratados con la medicación habitual</li> <li>- otras medicaciones administradas</li> <li>- efectos adversos</li> <li>- calificación de la satisfacción con FOT (escala 0-4)</li> </ul>	<p>37 pacientes (24%) se mantuvieron a lo largo del estudio.</p> <p><b>Hubo 118 abandonos (76%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 (4%) debidos a efectos adversos asociados al FOT</li> <li>- 58 (37%) debidos a EA no relacionados con FOT</li> <li>- 54 (35%) debido a otras razones</li> </ul> <p>Los efectos adversos más comunes asociados a FOT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Somnolencia (9%)</li> <li>- Estreñimiento (8%)</li> <li>- Náuseas (8%)</li> <li>- Mareos (8%)</li> <li>- Vómitos (5%)</li> </ul> <p>Aunque la depresión respiratoria está generalmente asociada a los opiáceos, no es habitual en la terapia crónica con éstos, y no se observó ningún caso con FOT.</p> <p>Los datos de eficacia y dosis se refieren a 151 pacientes de los 155.</p> <p>92 (61%) de los pacientes terminaron el estudio con la misma dosis con la que empezaron.</p> <p>7 (5%) terminaron con una dosis más baja de la inicial</p> <p>52 (34%) terminaron con una dosis mayor de la inicial</p> <p>media de episodios de dolor/día: 2,9 media de episodios tratados con FOT/día: 2,4 episodios satisfactoriamente tratados con FOT: 92% calificación media de satisfacción: 3,1 (alivio muy bueno-excelente)</p>	<p>Las conclusiones que se pueden extraer de este estudio son limitadas por tratarse de un estudio abierto.</p> <p>No obstante, son consistentes con los datos de otros estudios.</p>

Abreviaturas:

FOT: fentanilo oral transmucosa  
MOL: morfina oral de liberación inmediata  
ID: intensidad de dolor  
AD: alivio de dolor  
EG: evaluación global  
DID: diferencia en la intensidad de dolor  
FT: fentanilo transdérmico  
ITT: intención de tratar